



University of Groningen

Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation

Berg, Jan Willem Karel

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2000

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Berg, J. W. K. (2000). Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Longtransplantaties worden sinds 1990 verricht in het Academisch Ziekenhuis Groningen. Getransplanteerde patiënten staan aan veel gevaren bloot. Met name het operatierisico, een verhoogde gevoeligheid voor infecties, en het optreden van transplantaatdisfunctie, hetzij in de vorm van acute afstoting, hetzij als chronische transplantaatdisfunctie, moeten worden genoemd. Verbeteringen in de operatietechniek, in de zorg rondom de transplantatie en in het herkennen en behandelen van infecties hebben ertoe geleid dat de overleving kort na longtransplantatie verbeterd is. Het optreden van chronische transplantaatdisfunctie of het bronchiolitis obliterans syndroom (BOS) vormt het belangrijkste obstakel voor langdurige overleving na longtransplantatie. Dit is een klinisch syndroom waarbij de patiënt over toenemende benauwdheid en hoesten klaagt en de longfunctie verslechtert. Andere oorzaken van deze klachten en verschijnselen dienen uitgesloten te zijn. Bij onderzoek van longweefsel kunnen de karakteristieke afwijkingen gevonden worden, die dit ziektebeeld zijn naam hebben gegeven. Deze afwijkingen bestaan uit kleine luchtwegen (bronchioli) die door littekenweefsel vernauwd (obliteratie) of zelfs afgesloten zijn. In de introductie van dit proefschrift (*hoofdstuk 1*) wordt met name aandacht besteed aan de verschillende factoren welke het ontstaan van BOS zouden bevorderen. Op grond van onderzoek van de beschikbare literatuur lijkt het erop dat twee verschillende mechanismen ten grondslag zouden kunnen liggen aan het optreden van chronische transplantaatdisfunctie. In de eerste plaats spelen afstotingsafhankelijke (of alloreactieve) factoren een rol. Het lichaam ervaart het transplantaat als vreemd en tracht het kwijt te raken met behulp van een specifiek immuunsysteem. Daarnaast spelen ook afstotingsonafhankelijke factoren een rol, zoals infecties of ischemie (zuurstofgebrek), met als gemeenschappelijk kenmerk het ontstaan van ontsteking in het transplantaat. In dit proefschrift werd onderzocht welke risicofactoren een rol speelden bij het optreden van BOS in de in Groningen getransplanteerde patiënten (*hoofdstuk 2*). Daarnaast werd onderzocht a) hoe vaak het optrad en welk effect het had op de overleving na longtransplantatie (*hoofdstuk 3*); b) hoe de kwaliteit van leven erdoor beïnvloed werd (*hoofdstuk 4*); en c) wat het optreden van transplantaatdisfunctie voor gevolg had voor de kosten van het longtransplantatieprogramma (*hoofdstuk 5*). Daarnaast werden

Nederlandse samenvatting

verschillende nieuwe onderzoeksmethoden toegepast om BOS eerder vast te stellen of om een beter inzicht in de ontstaanswijze ervan te verkrijgen. Dit gedeelte van het proefschrift bevat studies naar de toepasbaarheid van sputum inductie na longtransplantatie (*hoofdstuk 6*), oplosbare en cellulaire eigenschappen van de bronchoalveolaire lavage (longwassing) in relatie tot de ontwikkeling van BOS (*hoofdstuk 7*), en naar vaatveranderingen in longweefsel na longtransplantatie (*hoofdstuk 8*). *Hoofdstuk 9* ten slotte geeft een overzicht van de toepassing van nieuwe medicijnen ter voorkoming of voor de behandeling van afstoting in long transplantatie.

Hoofdstuk 2: In dit hoofdstuk werd onderzocht welke risicofactoren er bestonden voor overleving na longtransplantatie of voor het optreden van BOS stadium I of stadium II. Als mogelijke risicofactoren werden meegenomen leeftijd, geslacht en onderliggend lijden van patiënt, type transplantatie (enkelzijdig versus dubbelzijdig), serologische overeenkomst donor en ontvanger met betrekking tot het cytomegalovirus, aantal mismatches tussen donor en ontvanger voor het HLA systeem, het aantal episodes van acute afstoting, en de tijd tot de eerste afstoting. Het HLA systeem wordt gevormd door een aantal weefseleiwitten, die een zeer belangrijke rol spelen bij onderlinge herkenning en afstoting. Meer mismatches voor HLA-DR, meer episodën van acute afstoting en een langere tijd tot de eerste afstoting gaven een verhoogde kans op kortere overleving, en een vroeger optreden van BOS stadium I en II. Met iedere extra episode van afstoting nam de kans om na transplantatie te overlijden met 25% toe. Met iedere dag die het langer duurde tot de eerste afstoting optrad, nam het risico van overlijden met 3% toe. Daarentegen had die groep patiënten die geen of 1 HLA-DR mismatch had een 60% kleinere kans om te overlijden dan de groep met twee mismatches. Het risico om BOS stadium I of stadium II te ontwikkelen nam met respectievelijk 37 en 42% toe met iedere extra episode van afstoting, terwijl het met 53 en 65% afnam in patiënten met 0 of 1 versus 2 HLA-DR mismatches. Er kon geen relatie worden aangetoond tussen de mate van mismatching en het aantal episodes van acute afstoting of de tijd tot de eerste episode van afstoting. Wij concluderen dat alloreactiviteit, de afstotingsafhankelijke

Nederlandse samenvatting

factor, een belangrijke rol speelt in de ontstaanswijze van BOS, terwijl niet aangetoond werd dat dit van invloed is op de acute afstoting.

Hoofdstuk 3: De overleving na longtransplantatie verricht in Groningen is in vergelijking met gegevens uit andere centra zeker niet slecht te noemen. De gemiddelde overleving (standaarddeviatie) bedraagt 1, 2, 3 en 5 jaar na transplantatie respectievelijk 83% (3), 70% (4), 66% (5) en 61% (5). De mediane overleving bedraagt 2447 dagen. Het voorkomen van BOS bedraagt gemiddeld (standaarddeviatie) 1, 2, 3 en 5 jaar na transplantatie respectievelijk 32% (5), 36% (5), 44% (5) en 54% (6). Bij de helft van de patiënten met BOS werd dit binnen 8 maanden na longtransplantatie vastgesteld. Nadat BOS geconstateerd was, kwam 50% van de patiënten binnen 2 jaar (mediaan 649 dagen) te overlijden. Met betrekking tot het voorkomen van BOS na longtransplantaties verricht in Groningen zijn er geen belangrijke verschillen in vergelijking met internationale gegevens.

Hoofdstuk 4: Het is bekend dat bij het merendeel van de getransplanteerde patiënten longtransplantatie resulteert in een toename van de kwaliteit van leven (KvL). Het is aannemelijk maar nooit aangetoond dat door het optreden van BOS de KvL afneemt, als gevolg van meer frequente ziekenhuisopnames, toenemende kortademigheid en afgenomen levensverwachting. Derhalve werd de KvL vergeleken van patiënten met en zonder BOS (cross-sectioneel), en voor en na ontwikkeling van BOS (longitudinaal). KvL werd gemeten op 4 en 7 maanden na longtransplantatie en vervolgens ieder half jaar met behulp van verschillende gestandaardiseerde vragenlijsten. De vragenlijsten bestonden uit de Nottingham Health Profile (NHP), de Self-rating Depression Scale-Zung, de State-trait Anxiety Index (STAI), en de Index of Well-Being (IWB). Patiënten met BOS rapporteerden een afgenomen mobiliteit, minder energie, en meer gevoelens van depressie en angst, in vergelijking met patiënten zonder BOS. Deze verschillen werden bevestigd in de longitudinale studie, voor en na BOS. Dit suggereert dat alle patiënten na longtransplantatie een betere kwaliteit van leven kregen, hoewel deze verbetering slechts van tijdelijke aard was bij patiënten die BOS

ontwikkelden. Patiënten zonder BOS hadden tot ruim 4 jaar na longtransplantatie een KvL die vergelijkbaar was met gezonde personen.

Hoofdstuk 5: Kosteneffectiviteit in de geneeskunde is de verhouding tussen kosten (in de noemer) en het gezondheidsvoordeel (in de teller) dat er tegen over staat. Het gezondheidsvoordeel wordt enerzijds bepaald door overlevingswinst en anderzijds door toename van KvL. Met betrekking tot de teller van de kosteneffectiviteitsratio van longtransplantatie werd de negatieve invloed van BOS op overleving en kwaliteit van leven aangetoond in respectievelijk hoofdstuk III en IV. Het effect van BOS op de noemer, de kosten van longtransplantatie, werd onderzocht in het huidige hoofdstuk. De follow-up kosten van longtransplantatie werden prospectief nagegaan, van november 1990 tot april 1995. De kosten bestonden uit gezondheidszorgkosten, kosten van patiënt en familieleden, en kosten samenhangend met werkverzuim. In de eerste plaats werden de gemiddelde kosten per patiënt per week vergeleken van patiënten die wel of niet gedurende de onderzoeksperiode BOS ontwikkelden. In de tweede plaats werden binnen de groep van BOS-patiënten de gemiddelde kosten per patiënt per week voor en na ontwikkeling van BOS vergeleken. Gegevens van 53 patiënten (37 zonder en 16 patiënten met BOS) waren beschikbaar. De gemiddelde follow-up van deze 53 patiënten bedroeg 1,5 jaar. De follow-up kosten bedroegen gemiddeld f 1774 per week voor patiënten die geen BOS kregen, en f 3072 voor patiënten met BOS. Dit statistisch significante verschil van f 1298 werd vooral veroorzaakt door hogere kosten samenhangend met opnames en medicatie. De kosten van BOS-patiënten bedroegen voor en na ontwikkeling van BOS respectievelijk gemiddeld f 1941 en f 2422 per week. Derhalve is het optreden van BOS geassocieerd met hogere kosten. Er is een groter verschil in kosten tussen patiënten met en zonder BOS dan tussen de kosten van een individu voor en na het optreden van BOS. Dit zou verklaard kunnen worden door het geleidelijk oplopen van kosten reeds voordat een diagnose van BOS gesteld kan worden. In combinatie met de resultaten van hoofdstuk III en IV kan nu gesteld worden dat BOS op alle aspecten van kosteneffectiviteit van longtransplantatie een negatieve invloed uitoefent. In de eerste plaats is de overleving afgenomen bij patiënten met BOS.

Nederlandse samenvatting

Daarnaast wordt de kwaliteit van leven negatief beïnvloedt, en tenslotte zijn de kosten hoger bij patiënten met BOS. Deze hoofdstukken benadrukken het belang van preventie van BOS om de kosteneffectiviteit van longtransplantatie te verhogen. De volgende hoofdstukken hebben betrekking op manieren om de gesteldheid van het transplantaat beter te kunnen vervolgen.

Hoofdstuk 6: Zoals aangegeven in hoofdstuk I speelt ontsteking een belangrijke rol bij het ontstaan van BOS. In andere longaandoeningen zoals astma, COPD en sarcoïdose wordt sputum inductie toegepast om op non-invasieve wijze ontsteking te kunnen bestuderen. Sputuminductie is de methode waarbij de patiënt een zoute mist inademt, waardoor hij hoesten moet en slijm (sputum) opgeeft. Deze methode was nog nooit toegepast na longtransplantatie. Het doel van dit onderzoek was het testen van de haalbaarheid ervan, en het analyseren van de samenstelling van het sputum in relatie tot de samenstelling van de bronchoalveolaire lavage (BAL). Voor een BAL is het noodzakelijk een bronchoscopie te verrichten, waarna een longsegment gespoeld wordt met fysiologisch zout. De resultaten werden vergeleken tussen longtransplantatiepatiënten en gezonde vrijwilligers. Sputuminductie was mogelijk bij 13 van de 19 geteste longtransplantatiepatiënten, tussen 26 en 1947 dagen na transplantatie. Er werden geen bijwerkingen vast gesteld. Longtransplantatiepatiënten hadden een hogere celaantal en % neutrofiele granulocyten in sputum en BAL in vergelijking met de gezonde vrijwilligers. Er werd een significante correlatie gevonden tussen het %neutrofielen in BAL en het %neutrofielen in het geïnduceerde sputum na longtransplantatie. Sputuminductie is derhalve mogelijk na longtransplantatie en kan gebruikt worden om ontsteking te bestuderen.

Hoofdstuk 7: In tegenstelling tot sputuminductie beschreven in het voorgaande hoofdstuk, is de BAL een standaard onderzoek na longtransplantatie. Hoewel het vooral toegepast wordt om infecties te detecteren, komen er steeds meer aanwijzingen dat het ook gebruikt kan worden voor het monitoren van de transplantaatfunctie. In een prospectieve cohortstudie werd in de eerste BAL van 60 longtransplantatiepatiënten met een follow-up van 2 tot 8 jaar de relatie onderzocht tussen veranderingen in

leucocytenaantal en differentiatie, interleukine-6 (IL-6) en interleukine-8 (IL-8) en MCP-1 enerzijds en anderzijds de ontwikkeling van histologische obliteratieve bronchiolitis (OB). Specifiek werd de groep van patiënten die in het eerste jaar na transplantatie OB ontwikkelden (n=19) vergeleken met de overigen (n=41). De transplantaties vonden plaats tussen november 1990 en september 1996. Patiënten die OB ontwikkelden vertoonden een significante verhoging van totaal celaantal, lymfocyten- en granulocytengehalte in de bronchiale fractie van de BAL, en in de alveolaire fractie een verhoogd neutrofiele granulocytengehalte, vergeleken met patiënten die geen OB ontwikkelden. Daarnaast waren de spiegels van IL-6 en IL-8 duidelijk verhoogd in beide fracties van de eerste groep, in vergelijking met de laatste groep. Er werd geconcludeerd dat het monitoren van celaantal, neutrofiele en eosinofiele granulocyten, IL-6 en IL-8 in BAL verricht binnen 2 maanden na longtransplantatie zou kunnen bijdragen aan een verbeterde opsporing en behandeling van patiënten die het risico lopen in het eerste jaar na transplantatie OB te ontwikkelen.

Hoofdstuk 8: In tegenstelling tot andere vormen van solide orgaantransplantatie, is de betekenis van vaatveranderingen in het transplantaat na longtransplantatie niet duidelijk. Vaatveranderingen werden bestudeerd in histologisch materiaal afgenomen op meer dan één tijdstip van 40 patiënten, van wie er 15 BOS ontwikkelden binnen twee jaar na transplantatie. De biopten werden in 3 periodes na longtransplantatie ingedeeld: 0-3 maanden (omdat in deze periode BOS meestal niet voorkomt), 3-12 maanden en 12-36 maanden na transplantatie. Vaatveranderingen werden gekenmerkt door proliferatie van de intima, welke gemeten kon worden met behulp van computer-ondersteunde apparatuur. Vaatveranderingen waren meer uitgesproken bij patiënten die BOS ontwikkelden, en detecteerbaar op alle tijdstippen, dus ook voordat BOS vastgesteld werd. De vaatveranderingen veranderden niet in de loop van de tijd. Dit suggereert dat vaatveranderingen een vroeg kenmerk zijn van chronische transplantaatdisfunctie, welke zouden kunnen bijdragen aan de luchtwegobstructie kenmerkend voor BOS. Het systematisch beoordelen van vaatveranderingen na longtransplantatie zou kunnen

Nederlandse samenvatting

bijdragen aan kennis omtrent het ontstaan van transplantaatdisfunctie, of bijdragen aan het eerder opsporen van individuen met beginnende transplantaatdisfunctie.

Hoofdstuk 9: Het voorkomen van zowel acute afstoting als chronische transplantaatdisfunctie is meer uitgesproken na longtransplantatie dan na andere vormen van orgaantransplantatie. Het aantal longtransplantaties is echter beperkt. Derhalve vinden er weinig of geen gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken plaats met nieuwe immuunsuppressieve medicijnen binnen de longtransplantatie. Uit verschillende onderzoeken, vaak ongecontroleerd, verricht in één enkel centrum, met kleine aantallen patiënten, zou opgemaakt kunnen worden dat de nieuwe immuunsuppressie in vergelijking met de huidige medicatie effectiever is in de reductie van het aantal episoden van acute rejectie, en wellicht ook in het terugbrengen van de prevalentie van chronische transplantaatdisfunctie, of tenminste in het vertragen van het moment van openbaring ervan. Het lijkt erop dat in patiënten met manifest BOS de nieuwe immuunsuppressiva, tacrolimus in het bijzonder, de achteruitgang in longfunctie vertragen of zelfs stoppen. Het verdient aanbeveling dat in toekomstige trials met nieuwe immuunsuppressieve medicatie na longtransplantatie het optreden van BOS als belangrijkste uitkomstparameter gebruikt wordt, gelet op de invloed van BOS op de uitkomst van longtransplantatie.